

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Axia, 0,02 mg + 3 mg, tabletki powlekane

### **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Każda tabletkę powlekana zawiera 0,02 mg etynyloestradiolu i 3 mg drospirenonu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Laktoza jednowodna 44 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt. 6.1.

### **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Tabletka powlekana.

Różowe, okrągłe tabletki powlekane o średnicy 5,7 mm.

### **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

#### **4.1 Wskazania do stosowania**

Antykoncepcja doustna.

Decyzja o przepisaniu produktu leczniczego Axia powinna zostać podjęta na podstawie indywidualnej oceny czynników ryzyka u kobiety, zwłaszcza ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych oraz ryzyka żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Axia, w odniesieniu do innych złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

Droga podania: podanie doustne.

##### **Jak stosować produkt leczniczy Axia**

Tabletki należy przyjmować codziennie, mniej więcej o tej samej porze, w kolejności wskazanej na blistrze, popijając w razie konieczności niewielką ilością płynu. Należy przyjmować jedną tabletkę dziennie przez 21 kolejnych dni. Każde kolejne opakowanie należy rozpoczynać po 7-dniowej przerwie, podczas której zwykle występuje krwawienie z odstawienia. Krwawienie rozpoczyna się zazwyczaj po 2-3 dniach od przyjęcia ostatniej tabletki i może trwać jeszcze po rozpoczęciu następnego opakowania.

##### **Jak rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Axia**

- Jeżeli nie stosowano antykoncepcji hormonalnej (w poprzednim miesiącu)

Przyjmowanie tabletek należy rozpocząć w 1. dniu naturalnego cyklu miesięczkowego (tzn. w pierwszym dniu krwawienia miesięczkowego).

- Zmiana ze złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego (złożony doustny produkt antykoncepcyjny, system terapeutyczny dopochwowy lub plaster transdermalny)

Kobieta powinna rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego Axia następnego dnia po przyjęciu ostatniej tabletki zawierającej substancje czynne poprzedniego złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, ale nie później niż następnego dnia po zakończeniu zwykłej przerwy lub po przyjęciu tabletek placebo poprzedniego złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. W przypadku stosowania systemu terapeutycznego dopochwowego lub plastra transdermalnego przyjmowanie produktu leczniczego Axia zaleca się rozpocząć w dniu usunięcia systemu lub plastra, ale nie później niż w dniu, w którym należałoby zastosować kolejny system lub plaster.

- Zmiana z produktu zawierającego wyłącznie progestagen (mini tabletki, zastrzyki, implant) lub systemu domacicznego uwalniającego progestagen

Kobiety stosujące mini tabletkę mogą rozpocząć stosowanie produktu leczniczego Axia w dowolnym dniu cyklu (kobiety stosujące implant lub system domaciczny mogą rozpocząć stosowanie w dniu ich usunięcia, a kobiety stosujące zastrzyki — w dniu planowanego kolejnego zastrzyku). Niemniej jednak we wszystkich takich przypadkach należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek.

- Po poronieniu w pierwszym trymestrze ciąży

Kobieta może od razu rozpocząć przyjmowanie produktu leczniczego. W takim przypadku nie jest konieczne stosowanie dodatkowych metod antykoncepcyjnych.

- Po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży

Należy poinformować pacjentkę, że przyjmowanie tabletek powinno się rozpocząć między 21. a 28. dniem po porodzie lub poronieniu w drugim trymestrze ciąży. W przypadku późniejszego rozpoczęcia stosowania tabletek należy poinformować pacjentkę o konieczności stosowania dodatkowej antykoncepcji mechanicznej przez pierwsze 7 dni przyjmowania tabletek. Jeżeli jednak wcześniej doszło do współżycia, przed rozpoczęciem przyjmowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego należy wykluczyć ciążę lub poczekać do wystąpienia pierwszego krwawienia miesięczkowego.

Kobiety karmiące piersią, patrz punkt 4.6.

### **Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek**

Jeżeli od czasu planowanego przyjęcia tabletki upłynęło **mniej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej nie uległa zmniejszeniu. Kobieta powinna przyjąć tabletkę jak najszybciej po przypomnieniu sobie o jej pominięciu, a kolejne tabletki powinna przyjmować o zwykłej porze.

Jeżeli od czasu przyjęcia tabletki upłynęło **więcej niż 12 godzin**, skuteczność ochrony antykoncepcyjnej może być zmniejszona. W takim przypadku należy postępować zgodnie z niżej wymienionymi dwiema podstawowymi zasadami.

1. Nigdy nie należy przerywać stosowania tabletek na dłużej niż 7 dni.

2. Odpowiednie hamowanie osi podwzgórze-przysadka-jajniki następuje po 7 dniach ciągłego przyjmowania tabletek.

W oparciu o przedstawione informacje w codziennej praktyce lekarskiej można udzielać następujących porad i wskazówek.

- **Tydzień 1**

Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce pacjentka powinna natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Ponadto przez następne 7 dni należy dodatkowo stosować antykoncepcję mechaniczną, np. prezerwatywy. Jeżeli w ciągu 7 poprzedzających dni doszło do współżycia, należy uwzględnić możliwość zajścia w ciążę. Im więcej tabletek zostało pominiętych i im mniej czasu minęło od przerwy w stosowaniu tabletek, tym większe ryzyko zajścia w ciążę.

- **Tydzień 2**

Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce pacjentka powinna natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Jeżeli w ciągu 7 dni przed pominięciem tabletki kobieta stosowała właściwe dawkowanie, nie ma potrzeby stosowania dodatkowych środków antykoncepcyjnych. Jeżeli jednak kobieta pominęła więcej niż 1 tabletkę, powinna przez 7 dni stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

- **Tydzień 3**

Istnieje znaczne ryzyko zmniejszenia skuteczności metody ze względu na zbliżającą się 7-dniową przerwę w przyjmowaniu tabletek.

Jednak poprzez właściwe dostosowanie schematu dawkowania można zapobiec zmniejszeniu skuteczności antykoncepcyjnej. Zastosowanie jednej z dwóch opcji przedstawionych poniżej powoduje, że nie ma potrzeby stosowania dodatkowych metod zapobiegania ciąży, pod warunkiem, że przez 7 kolejnych dni poprzedzających pominięcie tabletki stosowano prawidłowe dawkowanie. W przeciwnym razie należy poinformować pacjentkę, że powinna zastosować pierwszą z wymienionych dwóch opcji, oraz że przez 7 kolejnych dni powinna stosować dodatkową metodę antykoncepcji.

1. Po przypomnieniu sobie o pominiętej dawce pacjentka powinna natychmiast przyjąć ostatnią zapomnianą tabletkę, nawet jeżeli oznacza to jednoczesne przyjęcie dwóch tabletek. Następne tabletki należy przyjmować o zwykłej porze. Bezpośrednio po zakończeniu bieżącego blistra należy rozpocząć następny. Oznacza to, że należy zrezygnować z przerwy między kolejnymi opakowaniami produktu leczniczego. Do czasu zakończenia przyjmowania tabletek z drugiego blistra zwykle nie występuje krwawienie z odstawienia, jednak w pewnych przypadkach w dniach, w których stosuje się tabletki, może wystąpić plamienie lub krwawienie śródcykliczne.
2. Pacjentce można również zalecić zaprzestanie przyjmowania tabletek z bieżącego blistra. Następnie pacjentka powinna przerwać stosowanie produktu leczniczego przez okres do 7 dni, wliczając te, w których pominęła przyjmowanie tabletek, po czym rozpocząć nowy blister.

Jeżeli w ciągu pierwszej normalnej przerwy w stosowaniu tabletek po pominięciu dawek nie występuje krwawienie z odstawienia, należy wziąć pod uwagę możliwość zajścia w ciążę.

**Zalecenia w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych**

W przypadku wystąpienia ciężkich zaburzeń żołądkowo-jelitowych (np. wymiotów lub biegunki) może dojść do ograniczenia wchłaniania produktu leczniczego. W takiej sytuacji należy stosować dodatkowe metody antykoncepcyjne. Jeżeli wymioty wystąpią w ciągu 3–4 godzin po przyjęciu tabletki, należy jak najszybciej przyjąć nową (dodatkową) tabletkę. O ile to możliwe, nową tabletkę należy przyjąć w okresie do 12 godzin od zwykłej pory przyjmowania tabletki. Jeżeli upłynie ponad 12 godzin od przyjęcia tabletki, należy uwzględnić zalecenia dotyczące pominięcia dawek przedstawione w punkcie 4.2 „Postępowanie w przypadku pominięcia tabletek”. Jeżeli pacjentka nie chce zmieniać schematu dawkowania, powinna przyjąć dodatkową(-e) tabletkę(-i) z nowego blistra.

### **W jaki sposób opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia**

Aby opóźnić wystąpienie krwawienia z odstawienia, pacjentka powinna pominąć przerwę i bezpośrednio przejść do stosowania tabletek produktu leczniczego Axia z kolejnego blistra. Czas opóźnienia krwawienia można wydłużyć, przyjmując kolejne tabletki, nawet do zakończenia drugiego opakowania. W tym czasie może wystąpić niewielkie krwawienie śródcykliczne lub plamienie. Następnie, po normalnej 7-dniowej przerwie, należy wznowić przyjmowanie produktu leczniczego Axia.

W celu przesunięcia terminu wystąpienia krwawienia z odstawienia na inny dzień tygodnia niż w aktualnym schemacie dawkowania, pacjentce można zalecić skrócenie najbliższej przerwy w przyjmowaniu tabletek o dowolną liczbę dni. Im krótsza przerwa, tym większe jest prawdopodobieństwo, że nie wystąpi krwawienie z odstawienia, natomiast w trakcie przyjmowania tabletek z kolejnego opakowania może wystąpić krwawienie śródcykliczne lub plamienie (podobnie jak w przypadku opóźnienia krwawienia).

## **4.3 Przeciwwskazania**

Złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych nie należy stosować w następujących przypadkach. Jeżeli którykolwiek z podanych stanów wystąpi po raz pierwszy podczas stosowania złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego, należy natychmiast przerwać przyjmowanie produktu leczniczego.

- Nadwrażliwość na substancje czynne lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Występowanie lub ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ang. venous thromboembolism, VTE)
  - Żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa - czynna (leczona przeciwzakrzepowymi produktami leczniczymi) lub przebyta żyłna choroba zakrzepowo-zatorowa, np. zakrzepica żył głębokich (ang. deep venous thrombosis, DVT), zatorowość płucna (ang. pulmonary embolism, PE).
  - Znana dziedziczna lub nabyta predyspozycja do występowania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej np. oporność na aktywowane białko C (ang. activated protein C, APC) (w tym mutacja Leiden czynnika V), niedobór antytrombiny III, niedobór białka C, niedobór białka S
  - Rozległy zabieg operacyjny związany z długotrwałym unieruchomieniem (patrz punkt 4.4)
  - Wysokie ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej wskutek występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4.)
- Występowanie lub ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (ang. arterial thromboembolism, ATE)
  - Tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe - czynne (np. zawał mięśnia sercowego) lub objawy prodromalne (np. dławica piersiowa)

- Choroby naczyń mózgowych - czynny udar, przebyty udar lub objawy prodromalne w wywiadzie (np. przemijający napad niedokrwienny, ang. transient ischaemic attack, TIA) Stwierdzona dziedziczna lub nabyta skłonność do występowania tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych np. hiperhomocysteinemia i obecność przeciwciał antyfosfolipidowych (przeciwciała antykardiolipinowe, antykoagulant toczniowy)
- Migrena z ogniskowymi objawami neurologicznymi w wywiadzie
- Wysokie ryzyko zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic z powodu występowania wielu czynników ryzyka (patrz punkt 4.4) lub występowania jednego z poważnych czynników ryzyka, takich jak:
  - cukrzyca z objawami naczyniowymi
  - wysokie nadciśnienie
  - ciężka dyslipoproteinemia
- Występująca lub ciężka choroba wątroby w wywiadzie, o ile parametry czynności wątroby nie powróciły do wartości prawidłowych
- Ciężka lub ostra niewydolność nerek
- Występujące lub guzy wątroby w wywiadzie (łagodne lub złośliwe)
- Stwierdzona lub podejrzewana obecność nowotworów złośliwych zależnych od hormonów płciowych (np. nowotwory złośliwe narządów płciowych lub piersi)
- Krwawienie z pochwy o nieustalonej etiologii
- Stosowanie jednoczesne z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir (patrz punkty 4.4 i 4.5)

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### Ostrzeżenia

Jeśli występuje którykolwiek z poniższych stanów lub czynników ryzyka, należy omówić z pacjentką zasadność stosowania produktu leczniczego Axia.

W razie pogorszenia lub wystąpienia po raz pierwszy któregokolwiek z wymienionych stanów lub czynników ryzyka kobieta powinna zgłosić się do lekarza prowadzącego, który zdecyduje, czy konieczne jest przerwanie stosowania produktu leczniczego Axia.

W przypadku podejrzanego lub potwierdzonego VTE lub ATE stosowanie złożonego hormonalnego produktu antykoncepcyjnego należy przerwać. W przypadku rozpoczęcia leczenia przeciwkrzepliwego należy rozpocząć stosowanie alternatywnej metody zapobiegania ciąży z uwagi na teratogenność leczenia przeciwkrzepliwego (kumaryny).

##### Ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Stosowanie jakichkolwiek złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej w porównaniu do sytuacji, gdy terapia nie jest stosowana. **Stosowanie produktów zawierających lewonorgestrel, norgestimat lub noretisteron jest związane z najmniejszym ryzykiem żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Stosowanie innych produktów, takich jak produkt leczniczy Axia może być związane z dwukrotnie większym ryzykiem. Decyzja o zastosowaniu produktu spoza grupy najmniejszego ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej powinna zostać podjęta wyłącznie po rozmowie z pacjentką, w celu zapewnienia, że rozumie ona ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej związane z produktem leczniczym Axia, jak obecne czynniki ryzyka wpływają na to ryzyko**

oraz, że ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej jest największe w pierwszym roku stosowania. Istnieją pewne dowody, świadczące, że ryzyko zwiększa się, gdy złożone hormonalne środki antykoncepcyjne są przyjmowane ponownie po przerwie w stosowaniu wynoszącej 4 tygodnie lub więcej.

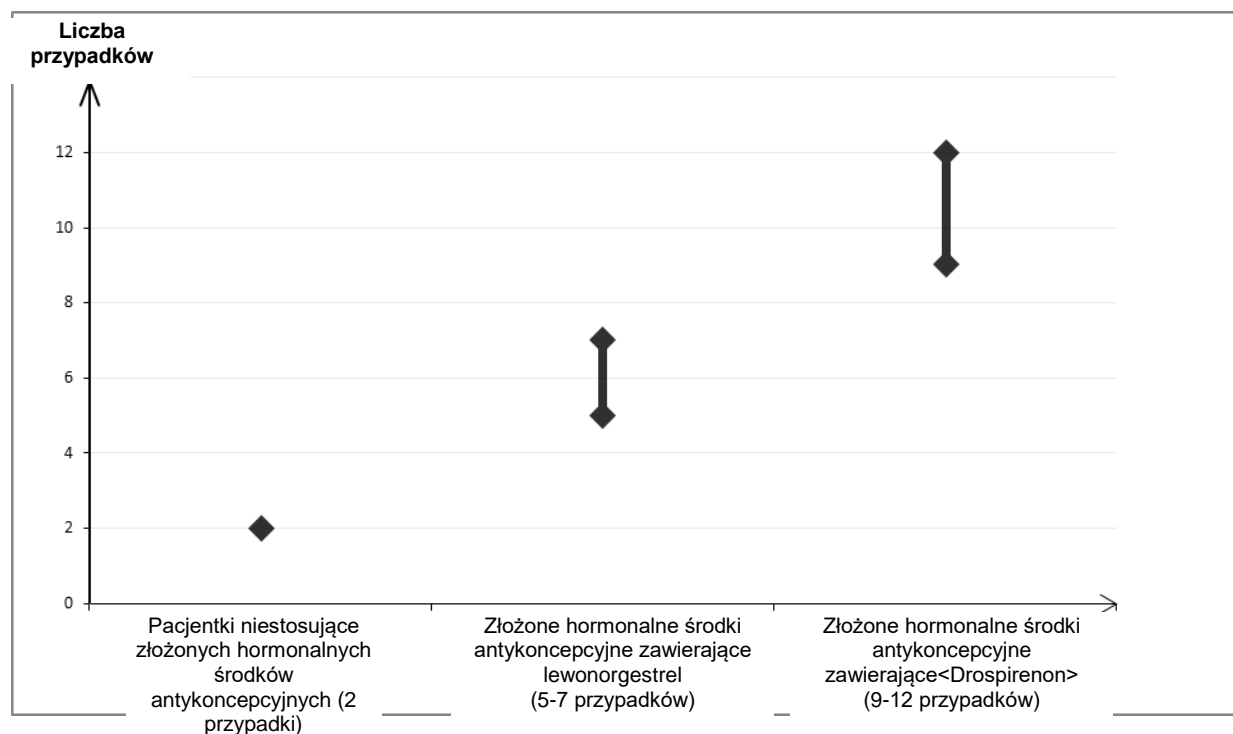
U około 2 na 10 000 kobiet, które nie stosują złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych i nie są w ciąży, w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa. Jakkolwiek, ryzyko to może być znacznie wyższe, w zależności od czynników ryzyka występujących u danej pacjentki (patrz poniżej).

Szacuje się<sup>1</sup>, że spośród 10 000 kobiet, które stosują złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające drospirenon, u około 9 do 12 kobiet w okresie roku rozwinie się żylna choroba zakrzepowo-zatorowa, w porównaniu do około 6<sup>2</sup> kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne zawierające lewonorgestrel.

W obydwu sytuacjach, liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na okres roku jest mniejsza niż oczekiwana liczba przypadków u kobiet w ciąży lub w okresie poporodowym.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa może być śmiertelna w 1-2% przypadków.

### Liczba przypadków żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej przypadających na 10 000 kobiet w okresie roku



U pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne niezwykle rzadko zgłaszano przypadki zakrzepicy w innych naczyniach krwionośnych, np. wątrobowych, kręzkowych, nerkowych lub w żyłach i tętnicach siatkówki.

### **Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej**

Ryzyko żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne może znacząco wzrosnąć w przypadku występowania dodatkowych czynników ryzyka, szczególnie, jeśli występuje kilka czynników ryzyka jednocześnie (patrz tabela).

Stosowanie produktu leczniczego Axia jest przeciwwskazane, jeśli u pacjentki występuje jednocześnie kilka czynników ryzyka, zwiększających ryzyko zakrzepicy żylnych (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwaga</b>
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie zwiększa się ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie istotne do oceny, jeśli występują również inne czynniki ryzyka.
Długotrwałe unieruchomienie, rozległy zabieg operacyjny, jakikolwiek zabieg operacyjny w obrębie kończyn dolnych lub miednicy, zabieg neurochirurgiczny lub poważny uraz	W powyższych sytuacjach zaleca się przerwanie stosowania plastrów/tabletek/systemu dopochwowego na co najmniej 4 tygodnie przed planowanym zabiegiem chirurgicznym i nie wznawianie stosowania produktu leczniczego przed upływem dwóch tygodni od czasu powrotu do sprawności ruchowej. Należy stosować inną metodę antykoncepcji, aby uniknąć niezamierzonego zajścia w ciążę.  Należy rozważyć leczenie przeciwzakrzepowe, jeśli stosowania produktu leczniczego Axia nie przerwano odpowiednio wcześniej.
Uwaga: tymczasowe unieruchomienie, w tym podróż samolotem >4 godzin może również stanowić czynnik ryzyka żylnych choroby zakrzepowo-zatorowej, szczególnie u kobiet ze współistniejącymi innymi czynnikami ryzyka.	
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie żylnych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwaga</b>
Inne schorzenia związane z żylną chorobą zakrzepowo-zatorową	Nowotwór, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, przewlekłe zapalne choroby jelit (np. choroba Leśniowskiego-Crohna lub wrzodziejące zapalenie jelita grubego) oraz niedokrwistość sierpowatokrwinkowa
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat

Nie osiągnięto konsensusu, co do możliwej roli żyłaków oraz zakrzepowego zapalenia żył powierzchniowych na wystąpienie lub progresję żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej.

Należy uwzględnić zwiększone ryzyko wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej w ciąży oraz w szczególności w 6-tygodniowym okresie poporodowym („Ciąża i laktacja” patrz punkt 4.6).

### **Objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (zakrzepicy żył głębokich oraz zatorowości płucnej)**

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy zakrzepicy żył głębokich (ang. deep vein thrombosis, DVT) mogą obejmować:

- obrzęk nogi i (lub) stopy lub obrzęk wzdłuż żyły w nodze;
- ból lub tkliwość w nodze, które mogą być odczuwane wyłącznie w czasie stania lub chodzenia;
- zwiększona temperatura w zmienionej chorobowo nodze; czerwona lub przebarwiona skóra nogi.

Objawy zatorowości płucnej (ang. pulmonary embolism, PE) mogą obejmować:

- nagły napad niewyjaśnionego spłycenia oddechu lub przyspieszenia oddechu;
- nagły napad kaszlu, który może być połączony z krwiopluciem;
- ostry ból w klatce piersiowej;
- ciężkie zamroczenie lub zawroty głowy;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

Niektóre z tych objawów (np. „spłycenie oddechu”, „kaszel”) są niespecyficzne i mogą być niepoprawnie zinterpretowane jako występujące częściej lub mniej poważne stany (np. zakażenia układu oddechowego).

Inne objawy zamknięcia naczyń mogą obejmować: nagły ból, obrzęk oraz lekko niebieskie przebarwienie kończyn.

Jeżeli zamknięcie naczynia wystąpi w oku, objawy mogą obejmować bezbolesne zaburzenia widzenia, które mogą przekształcić się w utratę widzenia. W niektórych przypadkach utrata widzenia może nastąpić niemal natychmiast.

### **Ryzyko tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Badania epidemiologiczne wykazały związek pomiędzy stosowaniem hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a zwiększonym ryzykiem tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych (zawału mięśnia sercowego) lub incydentów naczyniowo-mózgowych (np. przemijającego napadu niedokrwinnego, udaru). Przypadki tętniczych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych mogą być śmiertelne.



### **Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Ryzyko wystąpienia tętnicznych powikłań zakrzepowo-zatorowych lub napadów naczyniowo-mózgowych u pacjentek stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne jest zwiększone u kobiet, u których występują czynniki ryzyka (patrz tabela). Stosowanie produktu leczniczego Axia jest przeciwwskazane, jeżeli u pacjentki występuje jeden poważny lub jednocześnie kilka czynników ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych, które stawiają pacjentkę w grupie wysokiego ryzyka zakrzepicy tętniczej (patrz punkt 4.3). Jeśli u kobiety występuje więcej niż jeden czynnik ryzyka, możliwe jest, że zwiększenie ryzyka jest większe niż suma pojedynczych czynników – w tym przypadku należy ocenić całkowite ryzyko. Jeśli ocena stosunku korzyści do ryzyka jest negatywna, nie należy przepisywać złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.3).

**Tabela: Czynniki ryzyka tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

<b>Czynnik ryzyka</b>	<b>Uwaga</b>
Wiek	Szczególnie w wieku powyżej 35 lat
Palenie tytoniu	Należy dokładnie pouczyć kobiety, aby nie paliły, jeśli zamierzają stosować złożone hormonalne środki antykoncepcyjne. Kobiety w wieku powyżej 35 lat, które nie zaprzestały palenia, należy dokładnie pouczyć, aby stosowały inną metodę antykoncepcji.
Nadciśnienie tętnicze	
Otyłość (wskaźnik masy ciała (BMI) powyżej 30 kg/m <sup>2</sup> )	Ryzyko istotnie zwiększa się wraz ze wzrostem BMI. Jest to szczególnie ważne dla kobiet, u których występują również inne czynniki ryzyka
Dodatni wywiad rodzinny (występowanie tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych u rodzeństwa bądź rodziców, szczególnie w stosunkowo młodym wieku, np. przed 50 rokiem życia).	Jeśli podejrzewa się predyspozycję genetyczną, przed podjęciem decyzji o stosowaniu złożonego hormonalnego środka antykoncepcyjnego kobieta powinna zostać skierowana na konsultację u specjalisty
Migrena	Zwiększenie częstości występowania lub nasilenia migreny w trakcie stosowania złożonych hormonalnych środków antykoncepcyjnych (która może zapowiadać wystąpienie incydentu naczyniowo-mózgowego) może być powodem do natychmiastowego przerwania stosowania
Inne schorzenia związane ze zdarzeniami niepożądanymi w obrębie naczyń	Cukrzyca, hiperhomocysteinemia, wady zastawkowe serca, migotanie przedsionków, dyslipoproteinemia oraz toczeń rumieniowaty układowy.

### **Objawy tętnicznych zaburzeń zakrzepowo-zatorowych**

Należy poinformować pacjentkę, że w razie wystąpienia następujących objawów należy natychmiast zgłosić się do lekarza i powiedzieć personelowi medycznemu, że stosuje się złożone hormonalne środki antykoncepcyjne.

Objawy napadu naczyniowo-mózgowego mogą obejmować:

- nagłe zdrętwienie lub osłabienie twarzy, rąk lub nóg, szczególnie po jednej stronie ciała;
- nagłe trudności z chodzeniem, zawroty głowy, utratę równowagi lub koordynacji;
- nagłe splątanie, trudności z mówieniem lub rozumieniem;
- nagłe zaburzenia widzenia w jednym oku lub obydwu oczach;
- nagłe, ciężkie lub długotrwałe bóle głowy bez przyczyny;
- utratę przytomności lub omdlenie z drgawkami lub bez drgawek.

Przejściowe objawy sugerują, że zdarzenie jest przemijającym napadem niedokrwiennym (ang. transient ischaemic attack, TIA).

Objawy zawału serca (ang. myocardial infarction, MI) mogą być następujące:

- ból, uczucie dyskomfortu, ociężałość, uczucie ściskania lub pełności w klatce piersiowej, ramieniu lub poniżej mostka;
- uczucie dyskomfortu promieniujące do pleców, szczęki, gardła, ramienia, żołądka;
- uczucie pełności, niestrawności lub zadławienia;
- pocenie się, nudności, wymioty lub zawroty głowy;
- skrajne osłabienie, niepokój lub spłylenie oddechu;
- przyspieszone lub nieregularne bicie serca.

## **Nowotwory**

W przypadku niektórych badań epidemiologicznych zgłaszano, że długotrwałe (> 5 lat) stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może zwiększać ryzyko raka szyjki macicy. Tym niemniej trwają spory dotyczące tego, na ile odkrycie to można przypisać zachowaniom seksualnym i innym czynnikom, w tym zakażeniu wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV).

Metaanaliza 54 badań epidemiologicznych wykazała nieznaczne zwiększenie ryzyka względnego (RR = 1,24) rozpoznania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Zwiększone ryzyko stopniowo zanika w ciągu 10 lat od zakończenia stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. Ponieważ rak piersi rzadko występuje u kobiet, które nie ukończyły 40. roku życia, wzrost liczby rozpoznań tego nowotworu u kobiet aktualnie lub niedawno stosujących złożony doustny produkt antykoncepcyjny jest niewielki w stosunku do całkowitego ryzyka wystąpienia raka piersi. We wspomnianych badaniach nie znaleziono dowodów na istnienie związku przyczynowo-skutkowego. Obserwowany wzorzec zwiększonego ryzyka może wynikać z wcześniejszego rozpoznawania raka piersi u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne, biologicznego działania tych produktów leczniczych lub obu tych czynników razem. U kobiet, które stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, częściej rozpoznaje się raka piersi o mniejszym zaawansowaniu klinicznym w porównaniu z kobietami, które tych środków nie stosowały.

W rzadkich przypadkach u kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne rozpoznawano występowanie łagodnych nowotworów wątroby oraz, z jeszcze mniejszą częstością, złośliwych nowotworów wątroby. W pojedynczych przypadkach tego typu nowotwory prowadziły do wystąpienia zagrażających życiu krwotoków do jamy brzusznej. Dlatego w rozpoznaniu różnicowym w razie wystąpienia ciężkiego bólu w nadbrzuszu, powiększenia wątroby lub objawów krwotoku do jamy brzusznej u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne należy uwzględnić nowotwory wątroby.

Podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zawierających większe dawki hormonów (50 µg etynyloestradiolu) maleje ryzyko wystąpienia raka endometrium oraz raka jajnika. Nie potwierdzono, czy dotyczy to także złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

### **Inne schorzenia**

Składnikiem progestagenowym produktu leczniczego Axia jest substancja działająca antagonistycznie wobec aldosteronu, o właściwościach oszczędzających potas. W większości przypadków nie należy się spodziewać zwiększenia stężenia potasu. W badaniu klinicznym dotyczącym pacjentek z niewielkimi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, które stosowały produkty lecznicze oszczędzające potas w terapii skojarzonej, stwierdzono nieznaczne zwiększenie stężenia potasu w surowicy w trakcie przyjmowania drospirenonu. Stąd też zaleca się kontrolę stężenia potasu w surowicy podczas pierwszego cyklu leczenia u pacjentek z niewydolnością nerek i stężeniem potasu badanym przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego zbliżającym się do górnej granicy normy, zwłaszcza w przypadku jednoczesnego podawania produktów leczniczych oszczędzających potas. Patrz też punkt 4.5.

U kobiet z hipertriglicydemią lub dodatnim wywiadem rodzinnym w kierunku hipertriglicydemii może występować zwiększone ryzyko zapalenia trzustki podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Chociaż u wielu kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne opisywano niewielkie wzrosty ciśnienia tętniczego krwi, jednak rzadko rozpoznawano taki wzrost istotny klinicznie. Jedyne w takich przypadkach uzasadnione jest natychmiastowe zaprzestanie przyjmowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych. Jeżeli podczas stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego u kobiety z wcześniej występującym nadciśnieniem tętniczym stwierdza się stale zwiększone ciśnienie tętnicze lub znaczne zwiększenie ciśnienia tętniczego niereagujące na leczenie przeciwnadciśnieniowe, konieczne jest zaprzestanie stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego. W uzasadnionych przypadkach można ponownie rozpocząć stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych u pacjentek, u których pod wpływem leczenia przeciwnadciśnieniowego uzyskano normalizację wartości ciśnienia tętniczego krwi.

Opisywano występowanie następujących stanów lub pogorszenie ich przebiegu zarówno w okresie ciąży, jak i podczas stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych, jednak nie potwierdzono istnienia związku ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych: żółtaczka i (lub) świąd związane z zastojem żółci, kamica żółciowa, porfiria, toczeń rumieniowaty układowy, zespół hemolityczno-mocznicowy, płasawica Sydenhama, opryszczka ciężarnych, utrata słuchu związana z otosklerozą.

U kobiet z wrodzoną skłonnością do egzogennego obrzęku naczynioruchowego estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego.

Ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagają niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych. Nawrót żółtaczki cholestatycznej i (lub) świądu związanego z zastojem żółci, które występowały w czasie ciąży bądź podczas przyjmowania steroidów płciowych wymaga zaprzestania stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Wprawdzie złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na oporność tkanek obwodowych na insulinę oraz na tolerancję glukozy, jednak nie dowiedziono konieczności zmiany schematu postępowania w cukrzycy u osób przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zawierające małą dawkę estrogenów (<0,05 mg etynyloestradiolu). Należy jednak starannie kontrolować stan pacjentek

z cukrzycą, szczególnie w początkowym okresie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Opisywano przypadki nasilenia depresji endogennej, padaczki, choroby Leśniowskiego-Crohna oraz wrzodziejącego zapalenia jelita grubego u kobiet przyjmujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne.

Niekiedy może wystąpić ostuda, zwłaszcza u kobiet, u których w przeszłości wystąpiła ostuda ciążowa. Kobiety predysponowane do występowania ostudy powinny unikać ekspozycji na promieniowanie słoneczne i ultrafioletowe w okresie stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych.

Obniżony nastrój i depresja to dobrze znane działania niepożądane stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych (patrz punkt 4.8). Depresja może mieć ciężki przebieg i jest dobrze znanym czynnikiem ryzyka zachowań samobójczych i samobójstw. Jeśli u pacjentki wystąpią zmiany nastroju lub objawy depresji, również krótko po rozpoczęciu leczenia, zaleca się, aby skonsultowała się z lekarzem.

Ten produkt leczniczy zawiera 44 mg laktozy w tabletkach. Pacjentki z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu „Lapp” lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy, stosujące dietę bezlaktozową powinny uwzględnić zawartość laktozy w produkcie.

### **Zwiększenie aktywności AlAT**

Podczas badań klinicznych u pacjentów leczonych z powodu zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AlAT) do wartości ponad pięciokrotnie większych niż górna granica normy występowało znacząco częściej u kobiet stosujących produkty lecznicze zawierające etynyloestradiol, takie jak złożone hormonalne produkty antykoncepcyjne (patrz punkty 4.3 i 4.5).

### **Wymagane badania lekarskie**

Przed rozpoczęciem lub wznowieniem stosowania produktu leczniczego Axia należy zebrać kompletny wywiad lekarski (w tym wywiad rodzinny) i sprawdzić, czy pacjentka nie jest w ciąży. Należy dokonać pomiaru ciśnienia tętniczego krwi oraz przeprowadzić badanie fizykalne, biorąc pod uwagę przeciwwskazania (patrz punkt 4.3) oraz ostrzeżenia (patrz punkt 4.4). Ważne jest zwrócenie uwagi kobiety na informacje dotyczące zakrzepicy żył i tętnic, w tym na ryzyko stosowania produktu leczniczego Axia w porównaniu z innymi złożonymi hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi, objawy żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz zaburzeń zakrzepowo-zatorowych tętnic, znane czynniki ryzyka oraz co należy robić w przypadku podejrzenia zakrzepicy.

Należy również polecić kobietom dokładne przeczytanie ulotki i stosowanie się do znajdujących się w niej zaleceń. Częstość i rodzaj badań powinny zostać dobrane na podstawie przyjętych zaleceń praktyki i dostosowane do każdej pacjentki.

Należy poinformować kobiety, że hormonalne środki antykoncepcyjne nie chronią przed zarażeniem wirusem HIV (AIDS) oraz innymi chorobami przenoszonymi drogą płciową.

### **Zmniejszenie skuteczności**

Skuteczność złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych może ulec zmniejszeniu w przypadku np. pominięcia tabletki (patrz punkt 4.2), zaburzeń żołądkowo-jelitowych (patrz punkt 4.2) lub jednoczesnego stosowania innych produktów leczniczych (patrz punkt 4.5).

## Zaburzenia cyklu krwawień

Podczas stosowania wszystkich złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych mogą wystąpić nieregularne krwawienia (plamienia lub krwawienia śródcykliczne), zwłaszcza w pierwszych miesiącach stosowania tabletek. Dlatego ocena nieregularnych krwawień może być miarodajna dopiero po upływie okresu adaptacyjnego odpowiadającego około 3 cyklom.

Jeżeli krwawienia śródcykliczne utrzymują się lub występują u kobiety, u której uprzednio występowały regularne cykle miesiączkowe, należy rozważyć etiologię niehormonalną i przeprowadzić odpowiednią diagnostykę w celu wykluczenia nowotworów złośliwych lub ciąży. Może to obejmować łyżeczkowanie jamy macicy.

U niektórych kobiet w przerwie między stosowaniem tabletek nie występują krwawienia z odstawienia. Jeżeli złożony doustny produkt antykoncepcyjny przyjmowano zgodnie z zaleceniami opisanymi w punkcie 4.2, prawdopodobieństwo, że kobieta zaszła w ciążę jest niewielkie. Jeżeli jednak kobieta nie stosowała złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego zgodnie z zaleceniami, a w przerwie między przyjmowaniem tabletek nie wystąpiło krwawienie z odstawienia lub jeżeli nie wystąpiły dwa kolejne krwawienia z odstawienia, przed kontynuacją stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego, należy wykluczyć ciążę.

### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwaga: W celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji należy zapoznać się z informacjami dotyczącymi produktów leczniczych przepisywanych do równoległego stosowania.

- Wpływ innych produktów leczniczych na działanie produktu leczniczego Axia

Mogą wystąpić interakcje z lekami indukującymi enzymy mikrosomalne. Może to powodować zwiększenie klirensu hormonów płciowych, co z kolei może prowadzić do krwawienia śródcyklicznego i (lub) braku skuteczności antykoncepcyjnej.

#### Postępowanie

Indukcja enzymatyczna może wystąpić zaledwie po kilku dniach leczenia. Maksymalna indukcja enzymatyczna jest zazwyczaj widoczna w ciągu kilku tygodni. Po zakończeniu leczenia, indukcja enzymatyczna może utrzymywać się przez około 4 tygodnie.

#### *Leczenie krótkoterminowe*

Kobiety leczone lekami indukującymi enzymy powinny, oprócz stosowania złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego, stosować dodatkową metodę mechaniczną lub inną metodę antykoncepcyjną. Metodę mechaniczną należy stosować przez cały okres leczenia innym lekiem oraz przez 28 dni po jego odstawieniu. Jeżeli leczenie będzie kontynuowane po zakończeniu przyjmowania tabletek złożonego doustnego środka antykoncepcyjnego z aktualnego opakowania, następane opakowanie należy rozpocząć bez zwykłej przerwy, w czasie której nie przyjmuje się tabletek.

#### *Leczenie długoterminowe*

Kobietom długotrwale stosującym substancje czynne indukujące enzymy wątrobowe zaleca się stosowanie innych skutecznych niehormonalnych metod antykoncepcyjnych.

W piśmiennictwie opisano następujące interakcje.

*Substancje, które zwiększają klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych (zmniejszona skuteczność złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych poprzez indukcję enzymatyczną), np.:*

Barbiturany, bosentan, karbamazepina, fenytoina, prymidon, ryfampicyna, rytonawir (lek stosowany w leczeniu HIV), newirapina i efawirenz oraz prawdopodobnie felbamat, gryzeofulwina, oksykarmazepina, topiramet, a także produkty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*).

*Leki, które wykazują zmienne działanie na klirens złożonych doustnych środków antykoncepcyjnych:*

skojarzeń inhibitorów proteazy HIV oraz nienukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy, w tym skojarzeń z inhibitorami HCV, może zwiększać lub zmniejszać stężenie estrogenu lub progesteronów w osoczu. Skutki wyżej opisanych zmian mogą być w niektórych przypadkach istotne klinicznie.

Dlatego też należy omówić informacje zawarte w charakterystykach jednocześnie podawanych leków stosowanych w leczeniu HIV/HCV w celu zidentyfikowania potencjalnych interakcji oraz związanych z nimi zaleceń. W przypadku jakichkolwiek wątpliwości, kobiety stosujące leczenie inhibitorem proteazy lub nienukleozydowym inhibitorem odwrotnej transkryptazy powinny stosować również dodatkową mechaniczną metodę antykoncepcji.

Główne metabolity drospirenonu w ludzkim osoczu są wytwarzane bez udziału układu enzymatycznego cytochromu P450. Zatem istnieje jedynie ograniczone prawdopodobieństwo, że inhibitory tego układu enzymatycznego wpływają na metabolizm drospirenonu.

- Wpływ produktu leczniczego Axia na działanie innych produktów leczniczych

Doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na metabolizm innych substancji czynnych. Zatem tak stężenia osoczowe, jak i tkankowe, mogą zarówno zwiększyć się (np. cyklosporyny), jak i ulec zmniejszeniu (np. lamotrygina).

Na podstawie badań inhibicji w warunkach *in vitro* oraz analizy interakcji *in vivo* w grupie ochotniczek leczonych omeprazolem, symwastatyną oraz midazolamem jako substratami markerowymi stwierdzono, że ryzyko wpływu drospirenonu w dawce 3 mg na przemiany metaboliczne innych produktów leczniczych jest niewielkie.

- Inne rodzaje interakcji

Nie wykazano istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania drospirenonu oraz inhibitorów konwertazy angiotensyny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych u pacjentek bez niewydolności nerek. Niemniej jednak nie prowadzono badań dotyczących jednoczesnego leczenia produktem leczniczym Axia oraz antagonistami aldosteronu lub moczopędnymi produktami leczniczymi oszczędzającymi potas. W takich przypadkach podczas pierwszego cyklu leczenia należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy. Patrz też punkt 4.4.

- Badania laboratoryjne

Steroidowe produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na wyniki niektórych badań laboratoryjnych, np. parametrów biochemicznych czynności wątroby, tarczycy, nadnerczy i nerek, stężenia osoczowe białek (nośnikowych), np. globuliny wiążącej kortykosteroidy oraz stężenia frakcji lipidów i (lub) lipoprotein,

parametry metabolizmu węglowodanów i wskaźniki krzepnięcia oraz fibrynolizy. Zmiany w wynikach badań laboratoryjnych zazwyczaj pozostają w zakresie wartości prawidłowych. Drospirenon wywołuje zwiększenie aktywności reninowej osocza i dzięki niewielkiemu działaniu antagonistycznemu wobec mineralokortykosteroidów, zwiększenie stężenia aldosteronu.

#### Interakcje farmakodynamiczne

Jednoczesne stosowanie z produktami leczniczymi zawierającymi ombitaswir/parytaprewir/rytonawir i dazabuwir z rybawiryną lub bez może zwiększać ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz (patrz punkty 4.3 i 4.4). Dlatego kobiety stosujące produkt leczniczy Axia muszą przejść na stosowanie alternatywnej metody antykoncepcyjnej (np. antykoncepcja zawierająca wyłącznie progestagen lub metody niehormonalne) przed rozpoczęciem leczenia za pomocą tego skojarzenia. Ponowne stosowanie produktu leczniczego Axia można rozpocząć po dwóch tygodniach od zakończenia leczenia za pomocą wcześniej opisanego skojarzenia.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### **Ciąża**

Stosowanie produktu leczniczego Axia nie jest wskazane w ciąży.

Jeżeli kobieta zajdzie w ciążę podczas stosowania produktu leczniczego Axia, powinna niezwłocznie przerwać jego stosowanie. W szeroko zakrojonych badaniach epidemiologicznych nie stwierdzono wzrostu ryzyka wad wrodzonych u dzieci kobiet, które przed zajściem w ciążę stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne, ani też działania teratogennego u dzieci kobiet, które nieumyślnie stosowały złożone doustne produkty antykoncepcyjne we wczesnym okresie ciąży.

W badaniach na zwierzętach stwierdzono działania niepożądane w okresie ciąży i karmienia piersią (patrz punkt 5.3). Na podstawie dostępnych danych pochodzących z badań na zwierzętach nie można wykluczyć działań niepożądanych ze względu na działanie hormonalne substancji czynnych. Jednak powszechne doświadczenie kliniczne dotyczące stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w okresie ciąży nie wskazuje na występowanie rzeczywistych działań niepożądanych u ludzi.

Dostępne dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Axia u kobiet w ciąży są zbyt ograniczone, aby mogły przesądzać o stwierdzeniu ujemnego wpływu tego produktu na przebieg ciąży, stan zdrowia płodu lub noworodka. Do chwili obecnej brak jest istotnych danych epidemiologicznych.

Podjmując decyzję o ponownym rozpoczęciu stosowania Axia należy wziąć pod uwagę, zwiększone ryzyko żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej u kobiet w okresie poporodowym (patrz punkty 4.2 i 4.4).

### **Karmienie piersią**

Złożone doustne produkty antykoncepcyjne mogą wpływać na laktację, ponieważ zmniejszają ilość i zmieniają skład pokarmu. Dlatego też stosowanie złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych zazwyczaj nie powinno być zalecane do czasu zakończenia karmienia piersią. Podczas stosowania złożonego doustnego produktów antykoncepcyjnych niewielkie ilości steroidowych produktów antykoncepcyjnych i (lub) ich metabolitów mogą przenikać do mleka kobiecego. Ilości takie mogą wpływać na dziecko.

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. U kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne nie obserwowano wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

Ciężkie działania niepożądane związane ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych wymieniono w punkcie 4.4.

Podczas stosowania produktu Axia zgłoszono następujące działania niepożądane:

**W poniższej tabeli podano reakcje niepożądane wg klasyfikacji układów i narządów MedDRA (MedDRA SOCs). Częstość występowania oparto na danych pochodzących z badań klinicznych.**

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania działań niepożądanych		
	Często ≥ 1/100 do <1/10	Niezbyt często ≥ 1/1 000 do <1/100	Rzadko ≥ 10 000 do <1/1 000
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		Kandydoza Zakażenie wirusem opryszczki zwykłej (Herpes simplex)	
<b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>		Reakcja alergiczna	Astma
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		Zwiększenie apetytu	
<b>Zaburzenia psychiczne</b>	Labilność emocjonalna	Depresja Nerwowość Zaburzenia snu	
<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>	Ból głowy	Parestezje Zawroty głowy	
<b>Zaburzenia ucha i błędnika</b>			Niedosłuch
<b>Zaburzenia oka</b>		Zaburzenia wzrokowe	
<b>Zaburzenia serca</b>		Dodatkowe skurcze mięśnia sercowego Tachykardia	
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		Nadciśnienie tętnicze Niedociśnienie Migrena Żylaki	Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE) lub tętnicze zaburzenia zakrzepowo-zatorowe (ATE)



<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		Zapalenie gardła	
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>	Ból brzucha	Mdłości Wymioty Nieżyt żołądka i jelit Biegunka Zaparcie Zaburzenia żołądka i jelit	
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>	Trądzik	Obrzęk naczynioruchowy Łysienie Wyprysk Świąd Wysypka Suchość skóry Łojotok Zaburzenia skóry	Rumień guzowaty Rumień wielopostaciowy
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		Ból szyi Ból kończyny Kurcze mięśni	
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		Zapalenie pęcherza moczowego	
<b>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</b>	Ból piersi Powiększenie piersi Tkliwość piersi Bolesne miesiączkowanie Plamienie	Nowotwór piersi Mastopatia Mlekokot Torbiel jajnika Uderzenia gorąca Zaburzenia miesiączkowania Brak miesiączki Krwotok miesiączkowy Kandydoza pochwy Zapalenie pochwy Upławy Zaburzenie układu moczowo-płciowego Suchość pochwy Ból w miednicy Podejrzany wynik wymazu z szyjki macicy Spadek libido	
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		Obrzęk Astenia Ból Zwiększone pragnienie Nasilone pocenie się	
<b>Badania</b>	Zwiększenie masy ciała	Spadek masy ciała	

Do opisania określonych reakcji i objawów jej towarzyszących oraz stanów powiązanych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.

#### Opis wybranych działań niepożądanych

U kobiet stosujących złożone hormonalne środki antykoncepcyjne odnotowano zwiększone ryzyko zakrzepicy żył i tętnic oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, w tym zawału serca, udaru, przemijającego napadu niedokrwienego, zakrzepicy żyłnej oraz zatorowości płucnej, zostały one szerzej omówione w punkcie 4.4.

W przypadku kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne zgłaszano następujące ciężkie zdarzenia niepożądane; omówiono je w punkcie 4.4. „Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania”:

- nadciśnienie;
- nowotwory wątroby;
- wystąpienie lub pogorszenie schorzeń, w przypadku których powiązanie z faktem stosowania złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych nie jest pewne: choroby Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, padaczki, mięśniaków macicy, porfirii, tocznia rumieniowatego układowego, opryszczki ciężarnych, płasawicy Sydenhama, zespołu hemolityczno-mocznicowego, żółtaczki cholestatycznej;
- ostuda;
- ostre lub przewlekłe zaburzenia czynności wątroby, wymagające niekiedy przerwania stosowania złożonego doustnego produktu antykoncepcyjnego do czasu powrotu parametrów czynności wątroby do wartości prawidłowych;
- u kobiet z wrodzoną skłonnością do egzogennego obrzęku naczynioruchowego estrogeny mogą wywołać lub nasilić objawy obrzęku naczynioruchowego;

Częstość rozpoznawania raka piersi jest nieznacznie większa w grupie kobiet stosujących złożone doustne produkty antykoncepcyjne. Ponieważ rak piersi występuje rzadko u kobiet w wieku poniżej 40. roku życia, wzrost ryzyka jest niewielki po uwzględnieniu całkowitego ryzyka raka piersi. Związek przyczynowo-skutkowy ze stosowaniem złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych jest nieznan. Dalsze informacje, patrz punkty 4.3 i 4.4.

#### Interakcje

Krwawienie śródcykliczne lub nieskuteczność działania antykoncepcyjnego może być wynikiem interakcji innych produktów leczniczych (induktorów enzymatycznych) z produktami złożonej antykoncepcji doustnej (patrz punkt 4.5)

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,

Al. Jerozolimskie 181c,  
02-222 Warszawa,  
Tel.: + 48 22 49 21 301,  
Faks: + 48 22 49 21 309,  
e-mail: [ndl@urpl.gov.pl](mailto:ndl@urpl.gov.pl)

## 4.9 Przedawkowanie

Jak dotąd nie opisano przypadków przedawkowania produktu leczniczego Axia. Na podstawie ogólnych doświadczeń dotyczących złożonych doustnych produktów antykoncepcyjnych w przypadku przedawkowania mogą wystąpić nudności, wymioty oraz niewielkie krwawienie z pochwy u młodych dziewcząt. Antidotum nie istnieje. Należy zastosować leczenie objawowe.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna (ATC): Hormonalne środki antykoncepcyjne do stosowania wewnętrznego; Progestageny i estrogeny, dawki stałe.  
Kod ATC: G03AA12

Wskaźnik Pearl dla niepowodzenia metody: 0,11 (górną dwustronną granicą 95% przedziału ufności: 0,60).

Całkowity wskaźnik Pearl (niepowodzenie metody + błąd pacjenta): 0,31 (górną dwustronną granicą 95% przedziału ufności: 0,91)

Działanie antykoncepcyjne produktu leczniczego Axia opiera się na interakcji kilku czynników, z których najważniejsze to hamowanie owulacji oraz zmiany w obrębie endometrium.

Produkt leczniczy Axia jest złożonym doustnym środkiem antykoncepcyjnym zawierającym etynyloestradiol i progestagen: drospirenon. W dawkach terapeutycznych drospirenon wykazuje dodatkowo działanie przeciwandrogenne oraz łagodne antymineralokortykosteroidowe. Nie posiada właściwości estrogennych, glikokortykosteroidowych ani antyglikokortykosteroidowych. Dzięki tym właściwościom profil farmakologiczny drospirenonu jest zbliżony do naturalnego progesteronu.

Wyniki badań klinicznych mogą przemawiać za istnieniem słabego działania antymineralokortykosteroidowego produktu leczniczego Axia wywołanego przez właściwości antymineralokortykosteroidowe.

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

#### **Drospirenon**

##### Wchłanianie

Po podaniu doustnym następuje szybkie, niemal całkowite wchłanianie drospirenonu. Maksymalne stężenie tej substancji czynnej w surowicy wynoszące ok. 38 ng/ml osiągnięte jest po ok. 1–2 godzinach od przyjęcia pojedynczej dawki. Biodostępność wynosi od 76 do 85%. Spożycie pokarmu nie wpływa na dostępność biologiczną drospirenonu.

##### Dystrybucja

Po podaniu doustnym zmniejszenie stężenia drospirenonu w surowicy przebiega jednofazowo, a końcowy okres półtrwania wynosi 31 godzin. Drospirenon występuje w postaci związanej z albuminami krwi; nie wiąże się z globuliną wiążącą hormony płciowe (SHBG) ani globuliną wiążącą kortykosteroidy (CBG). Jedynie 3–5% całkowitej ilości tej substancji czynnej w surowicy występuje w postaci niezwiązanego steroidu. Zwiększenie aktywności SHBG indukowane etynyloestradiolem pozostaje bez wpływu na

wiązanie drospirenonu z białkami we krwi. Średnia pozorna objętość dystrybucji drospirenonu wynosi  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

### Metabolizm

Drospirenon po podaniu doustnym ulega szybkiemu metabolizmowi. Główne metabolity w osoczu to kwasowa postać drospirenonu powstająca na skutek otwarcia pierścienia laktonowego oraz 3-siarczan 4,5-dihydrodrospirenonu. Oba związki powstają bez udziału układu cytochromu P450. Drospirenon jest w niewielkim stopniu metabolizowany przez układ cytochromu P450 3A4. W warunkach in vitro wykazano zdolność drospirenonu do hamowania następujących cytochromalnych układów enzymatycznych: P450 1A1, P450 2C9 i P450 2C19.

### Eliminacja

Klirens metaboliczny drospirenonu w surowicy wynosi  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Jedynie śladowe ilości drospirenonu są wydalane w postaci niezmięnionej. Metabolity drospirenonu są wydalane z kałem i moczem w stosunku ok. 1,2 do 1,4. Okres półtrwania wydalania metabolitów z moczem i kałem wynosi ok. 40 godzin.

### Stan stacjonarny

Podczas cyklu stosowania produktu leczniczego maksymalne stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym wynoszące ok. 70 ng/ml uzyskiwane jest po ok. 8 dniach od rozpoczęcia stosowania. Stężenie drospirenonu w surowicy charakteryzuje się kumulacją przy współczynniku równym w przybliżeniu 3 (iloraz końcowego okresu półtrwania i odstępu pomiędzy stosowaniem kolejnych dawek).

### Specjalne grupy pacjentów

#### *Zaburzenia czynności nerek*

Stężenie drospirenonu w surowicy w stanie stacjonarnym u kobiet z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny, CL<sub>Cr</sub>, wynoszący 50–80 ml/min) było zbliżone do stężenia u kobiet z prawidłową czynnością nerek. Stężenie drospirenonu w surowicy kobiet z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CL<sub>Cr</sub> 30–50 ml/min) było średnio o 37% większe niż w przypadku kobiet z prawidłową czynnością nerek. Drospirenon był dobrze tolerowany przez kobiety z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Stosowanie drospirenonu pozostawało bez klinicznie istotnego wpływu na stężenie potasu w surowicy.

#### *Zaburzenia czynności wątroby*

W podaniu pojedynczej dawki produktu leczniczego u ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono ok. 50% zmniejszenie klirensu po podaniu doustnym (CL/F) w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby. Obserwowane zmniejszenie klirensu drospirenonu w grupie ochotników z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby w porównaniu z grupą osób z prawidłową czynnością wątroby nie miało wpływu na powstanie istotnych różnic w stężeniu potasu w surowicy. Również w przypadku współistniejącej cukrzycy i leczenia skojarzonego spironolaktonem (dwa czynniki zwiększające ryzyko hiperkaliemii) nie odnotowano zwiększenia stężenia potasu w surowicy ponad górną granicę normy. Z przytoczonych danych wynika, że drospirenon jest dobrze tolerowany u pacjentek z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B w skali Child-Pugh).

#### *Grupy etniczne*

Wykazano brak istotnych klinicznie różnic pod względem właściwości farmakokinetycznych drospirenonu lub etynyloestradiolu pomiędzy kobietami rasy kaukaskiej i pochodzącymi z Japonii.

## **Etynyloestradiol**

### Wchłanianie

Po podaniu doustnym etynyloestradiol jest wchłaniany szybko i całkowicie. Szczytowe stężenia w surowicy krwi wynoszące ok. 33 pg/ml osiągane są w ciągu 1–2 godzin po podaniu doustnym jednostkowej dawki. Bezwzględna biodostępność ze względu na koniugację przedukładową i efekt pierwszego przejścia przez wątrobę wynosi w przybliżeniu 60%. Jednoczesne przyjęcie posiłku redukowało biodostępność etynyloestradiolu u ok. 25% badanych kobiet, podczas gdy u pozostałych nie zaobserwowano żadnych zmian.

### Dystrybucja

Stężenia etynyloestradiolu w surowicy krwi spadają w dwóch fazach. Faza końcowa eliminacji charakteryzuje się okresem półtrwania wynoszącym ok. 24 godziny. Etynyloestradiol wiąże się w znacznym stopniu, ale niespecyficznym, z albuminami surowicy (w ok. 98,5%) i indukuje wzrost stężenia SHBG i globuliny wiążącej hormony płciowe (CBG). Określono objętość dystrybucji wynoszącą ok. 5 l/kg.

### Metabolizm

Etynyloestradiol ulega koniugacji przedukładowej zarówno w śluzówce jelita cienkiego, jak i w wątrobie. Etynyloestradiol metabolizowany jest głównie na drodze hydroksylacji aromatycznej, tworząc szeroką gamę metabolitów hydroksylowanych i metylowanych. Mają one postać wolnych metabolitów oraz koniugatów glukuronidowych i siarczanów. Klirens metaboliczny etynyloestradiolu wynosi ok 5 ml/min/kg.

### Eliminacja

Etynyloestradiol nie jest wydalany w postaci niezmienionej. Metabolity etynyloestradiolu są wydalane z moczem i w żółci w stosunku 4:6. Okres półtrwania eliminacji metabolitów wynosi ok. 1 dobę.

### Stan stacjonarny

Stan stacjonarny ustala się w drugiej połowie cyklu stosowania produktu leczniczego; kumulacja etynyloestradiolu w surowicy charakteryzuje się współczynnikiem równym w przybliżeniu od 2,0 do 2,3.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach na zwierzętach laboratoryjnych stwierdzono, że działanie drospirenonu i etynyloestradiolu nie wykraczało poza znane działania farmakologiczne. W szczególności analiza toksycznego wpływu na reprodukcję wykazała działanie toksyczne wobec zarodków i płodów zwierzęcych; uznaje się, że działanie jest specyficzne dla każdego gatunku. Stosując dawki przekraczające ilości hormonów zawartych w produkcie leczniczym Axia odnotowany wpływ na różnicowanie płciowe płodów szczurzych. Tego efektu nie obserwowano u małp.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

**Rdzeń tabletki:**

Laktoza jednowodna  
Skrobia żelowana (kukurydziana)  
Powidon K-30  
Kroskarmeloza sodowa  
Polisorbat 80  
Stearynian magnezu

**Otoczka:**

Alkohol poliwinylowy  
Dwutlenek tytanu (E171)  
Makrogol 3350  
Talk  
Tlenek żelaza żółty (E172)  
Czerwony tlenek żelaza (E172)  
Czarny tlenek żelaza (E172)

**6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

**6.3 Okres ważności**

3 lata.

**6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

**6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blistry z folii przezroczystej do lekko nieprzezroczystej PVC/PVDC/Aluminium.

Wielkości opakowań:

21 tabletek powlekanych	kod EAN:	5   9   0   6   4   1   4   0   0   0   7   4   0
2 x 21 tabletek powlekanych	kod EAN:	5   9   0   6   4   1   4   0   0   0   8   1   8
3 x 21 tabletek powlekanych	kod EAN:	5   9   0   6   4   1   4   0   0   0   8   2   5
6 x 21 tabletek powlekanych	kod EAN:	5   9   0   6   4   1   4   0   0   0   8   3   2
13 x 21 tabletek powlekanych	kod EAN:	5   9   0   6   4   1   4   0   0   0   8   4   9

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

**6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Brak szczególnych wymagań. Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22553

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

07.07.2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**